UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1942-1943 — N° 15

CONSIDÉRATIONS STATISTIQUES SUR LA DIPHTÉRIE DE L'ADULTE DE 1933 A 1943

dans le Service de Clinique des Maladies infectieuses

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 28 Juin 1943

PAR

Marc-Gilbert NIERVÈZE

Né le 15 Juin 1914, à Bordeaux (Gironde)

Examinateurs de la Thèse

MM. DAMADE, professeur..... *Président.*
SIGALAS, professeur.....
DE GRAILLY, agrégé..... *Juges.*
DUBARRY, agrégé.....

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21, 23, rue Teulère

Juin 1943

NIERVÈZE (Marc-Gilbert)

Considérations statistiques sur la diphtérie de l'adulte de 1933 à 1943 dans le Service de Clinique des maladies infectieuses. — Bordeaux, impr. R. Samie, 1943. In-8°, 56 p., fig.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1942-1943. N° 15.)

NIERVÈZE (Marc-Gilbert)

Considérations statistiques sur la diphtérie de l'adulte de 1933 à 1943 dans le Service de Clinique des maladies infectieuses. — Bordeaux, impr. R. Samie, 1943. In-8°, 56 p., fig.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1942-1943. N° 15.)

NIERVÈZE (Marc-Gilbert)

Considérations statistiques sur la diphtérie de l'adulte de 1933 à 1943 dans le Service de Clinique des maladies infectieuses. — Bordeaux, impr. R. Samie, 1943. In-8°, 56 p., fig.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1942-1943. N° 15.)

NIERVÈZE (Marc-Gilbert)

Considérations statistiques sur la diphtérie de l'adulte de 1933 à 1943 dans le Service de Clinique des maladies infectieuses. — Bordeaux, impr. R. Samie, 1943. In-8°, 56 p., fig.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1942-1943. N° 15.)

UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1942-1943 — No 15

CONSIDÉRATIONS STATISTIQUES SUR LA DIPHTÉRIE DE L'ADULTE DE 1933 A 1943

dans le Service de Clinique des Maladies infectieuses

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 28 Juin 1943

PAR

Marc-Gilbert NIERVÈZE

Né le 15 Juin 1914, à Bordeaux (Gironde)

Examinateurs de la Thèse

MM. DAMADE, professeur..... *Président.*
SIGALAS, professeur.....
DE GRAILLY, agrégé.... *Juges.*
DUBARRY, agrégé.....

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21, 23, RUE TEULÈRE

1943

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen ..... M. MAURIAC
Assesseur ..... M. LABAT
Doyen honoraire ..... M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, BEILLE, CHAVANNAZ, C. SIGALAS, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ABADIE, ANDERODIAS.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
id.	DUPÉRIÉ.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ROCHER.
Clinique chirurgicale et gynécologique	JEANNENEY.	Clinique des maladies infectieuses	DAMADE.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.	Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Médecine coloniale et clin. des maladies exotiques	BONNIN.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	N...	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Anatomie	VILLEMIN.	Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET.
Hygiène	LEURET.	Clinique d'oto-rhino-laryngol.	PORTMANN.
Médecine légale et déontolog.	LANDE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Electroradiologie et cliniq. d'électricité médicale	RÉCHOU.	Hydrologie thérapeutique et Climatologie	CREYX.
Chimie	CHELLE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Botanique et matière médicale	GOLSE.		
Pharmacie	VITTE.		
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.		
Médecine expérimentale	AUBERTIN.		
Physiologie	FABRE.		

MM. LACOSTE (Histologie), PÉRY (Obstétrique), PERRENS (Maladies mentales), CHARRIER (Chirurgie générale), FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Obstétrique	N...
Physiologie	FRANCK.	id.	MAHON.
Médecine générale	PIECHAUD.	Ophtalmologie	N...
id.	N...	Oto-Rhino-Laryngologie	DESPONS.
id.	DE GRAILLY.	Dermatologie et syphiligraphie	N...
id.	FONTAN.	Physique médicale	N...
id.	BROUSTET.	Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	CASTAGNOU.
id.	DERVILLEE.	Histoire naturelle pharmaceutique	GIRARD.
id.	SARIC.	Pharmacie	MESNARD
id.	DUBARRY.	id.	GRANGER.
Chirurgie générale	LOUBAT.	Histoire naturelle médicale et parasitologie	R. MANDOUL.
id.	MASSÉ.		
id.	DARGET.		
id.	MAGENDIE.		
id.	POUYANNE.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	LOUBAT.	Physique médicale et pharmaceutique	N...
Accouchements	MAHON.	Anatomie	J. BEAUVIEUX.
Puériculture	FAUGÈRE.	Chimie minérale	CASTAGNOU.
Zoologie et parasitologie	R. MANDOUL.	Botanique	GIRARD.
Médecine légale	DERVILLEE.	Cryptogamie	GIRARD.
Urologie	DARGET.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Bactériologie	MOUREAU.
Ophtalmologie	N...	Physiologie	LIARD.
		Chimie biologique	TAYEAU.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE ET A MA MERE,

A qui je dois tout.
Bien faible témoignage de reconnaissance et de profonde affection.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS.

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRERE,

Dont le soutien me fut si précieux.
Contre notre affection le temps ne prévaudra point.

A MES FRÈRES ET A MES BELLES-SŒURS.

Puisse notre affection demeurer toujours aussi vive.

A MON NEVEU, A MA NIECE.

A TOUS MES PARENTS.

A MES AMIS.

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX.

A MES JUGES.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DAMADE,

Professeur de Clinique des maladies infectieuses,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de Guerre,
Médaille d'argent des épidémies,
Officier d'Académie,

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse et dont les conseils et l'enseignement nous ont été si précieux.

Qu'il veuille trouver ici le témoignage de notre respectueuse gratitude.

INTRODUCTION

Depuis 1894, c'est-à-dire depuis l'application de la méthode sérothérapique à la diphtérie, de nombreuses statistiques ont été publiées qui montrent les progrès réalisés sous l'influence du traitement spécifique de la maladie.

Au cours des dernières années, en France et à l'étranger, la diphtérie a occupé l'opinion médicale, en raison de sa recrudescence, souvent, sous formes d'épidémies graves. Devant l'augmentation de la mortalité diphtérique et devant l'impossibilité de juguler la malignité de certaines diphtéries, certains auteurs sont allés jusqu'à parler d'échec de la sérothérapie.

Il était intéressant, devant de tels faits, de dresser une statistique de la diphtérie au cours des dix dernières années dans un service d'adultes tel que celui de l'Hôpital Pellegrin, actuellement Clinique des maladies infectieuses; cela devait nous permettre de connaître l'allure générale de cette maladie et de constater si les règles épidémiologiques classiques lui étaient applicables.

C'est dans ce but que M. le Professeur Damade a bien voulu nous confier ce travail.

Nous avons divisé cette étude en trois parties : la première est strictement réservée aux statistiques; la deuxième est consacrée au traitement; dans la troisième partie enfin, nous étudierons quelques observations.

STATISTIQUES

Statistique brute

Du 1er janvier 1933 au 1er janvier 1943, le Service de l'isolement de l'Hôpital Pellegrin a enregistré 567 entrées pour angines. Sur ce nombre, 282 malades ont été traités pour des diphtéries confirmées par l'examen clinique et bactériologique.

Le nombre des décès ayant été, pendant cette période, de 16, la mortalité moyenne de ces dix dernières années s'élève à 5,6 %.

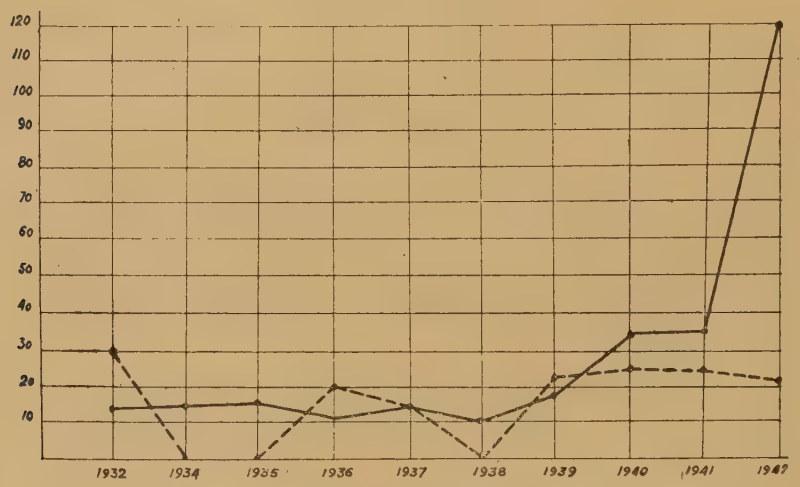
Voici, pour chaque année, le total des entrants, celui des décès, avec la mortalité pour 100:

Années	Angines diphtériques	Décès	Mortalité %
1933	13	2	15
1934	14	0	0
1935	16	0	0
1936	11	1	9
1937	14	1	7,1
1938	11	0	0
1939	17	1	5,8
1940	33	2	6
1941	33	2	6
1942	120	7	5,8
Total	282	16	5,6

De ce premier tableau il ressort une augmentation importante de la diphtérie au cours de l'année 1942, avec une

augmentation moins forte, mais cependant appréciable sur les années précédentes, en 1940 et 1941.

Le graphique ci-dessous va nous permettre la mise en évidence d'une façon plus nette encore de cette progression de la morbidité diphtérique, tout en la comparant avec la courbe de la mortalité.



Légende. — En traits pleins: morbidité.
En traits pointillés: mortalité.
L'échelle de la mortalité est deux fois plus grande que celle de la morbidité.

La confrontation des courbes de morbidité et de mortalité nous permet de constater que l'augmentation de la morbidité n'est pas suivie par une augmentation de la mortalité.

Alors que jusqu'en 1939 le pourcentage de mortalité annuel est très variable et ne permet de tirer aucune conclusion, la morbidité est, au contraire, stationnaire, sa courbe décrivant un plateau.

Depuis lors, la mortalité se stabilise aux environs de 6 % pendant que la diphtérie augmente progressivement chaque année, puis brusquement en 1942.

Nous obtenons même une mortalité plus faible en 1942 si nous défalquons du nombre des décès un cas qui légitimement ne peut être imputé entièrement à la diphtérie. Il s'agit, en effet, d'un cas d'angine diphtérique chez une

malade présentant une péritonite tuberculeuse. Nous obtenons ainsi une mortalité réduite de 5 %.

La mortalité, pendant la période que nous étudions, a été due presque en totalité aux angines diphtériques malignes, la malignité étant prise dans le sens que lui donne M. Grenet lorsqu'il écrit : « Ne mérite le nom de diphtérie maligne que celle qui détermine des accidents d'intoxication diphtérique grave »; les diphtéries suivies d'infections secondaires et de suppuration, même mortelles, ne sont pas des formes malignes, car les accidents constatés ne relèvent pas de l'empoisonnement diphtérique lui-même. Il en est de même lorsqu'il s'agit de complications par obstruction laryngée parfois mortelle. Sur les 16 décès survenus depuis 1933 jusqu'en 1943, on note :

11 cas de diphtérie maligne (diphtérie maligne d'emblée, syndrome de Marfan, syndrome malin tardif);
2 cas de diphtérie laryngée;
1 broncho-pneumonie;
1 association avec une péritonite tuberculeuse.

Statistique suivant le sexe

La diphtérie a été beaucoup plus souvent rencontrée chez la femme que chez l'homme.

Sur les 282 cas de diphtérie, nous trouvons 217 femmes et 65 hommes; en voici le détail :

	1933	1934	1935	1936	1937	1938	1939	1940	1941	1942
Femmes	12	9	12	9	10	9	14	25	22	95
Hommes ...	1	5	4	2	4	2	3	8	11	25

La fréquence moins grande de la diphtérie chez l'homme que chez la femme plaide assurément en faveur de l'action de la vaccination antidiphtérique obligatoire dans l'armée depuis 1931. Cette action sera encore mise en évidence dans le chapitre suivant.

Statistique suivant l'âge

Nous avons fait ce classement en prenant uniquement les malades des cinq dernières années.

En voici le résultat :

FEMMES

Ages	1938	1939	1940	1941	1942
15 à 21 ans	4	6	11	6	44
22 à 40 ans	3	7	13	13	40
41 et au-dessus	2	1	1	3	11

HOMMES

Ages	1938	1939	1940	1941	1942
15 à 21 ans	1	1	7	6	12
22 à 40 ans	1	2	1	2	8
41 et au-dessus	0	0	0	2	4

Ces chiffres montrent que, chez l'homme comme chez la femme, la morbidité est beaucoup plus grande au-dessous de 40 ans qu'au-dessus, la diphtérie devenant alors beaucoup plus rare.

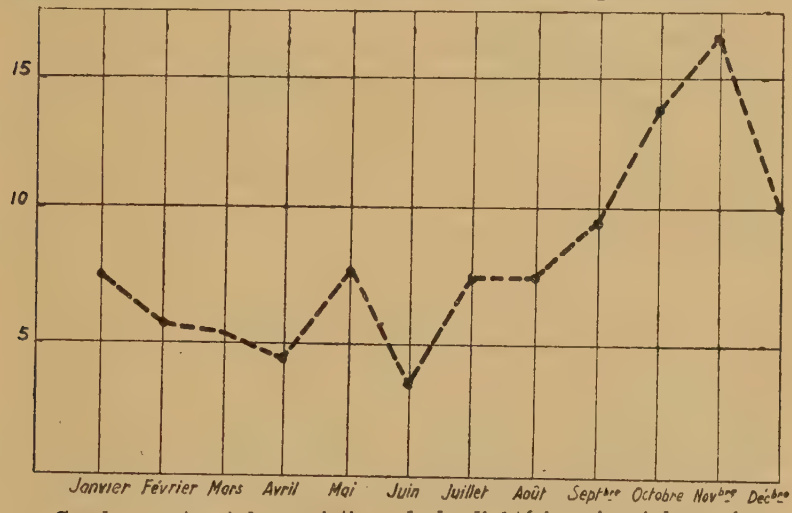
Nous pouvons constater, d'autre part, que, chez l'homme, c'est entre 15 et 21 ans que la diphtérie se rencontre le plus fréquemment. Ce qui peut s'expliquer par le fait qu'il s'agit de sujets non vaccinés, alors qu'au-dessus de 21 ans les hommes non vaccinés deviennent de plus en plus rares.

Statistiques suivant les saisons

Si la diphtérie s'observe pendant toute l'année, classiquement on la rencontre surtout au cours de la saison humide et froide, la courbe de la morbidité mensuelle présentant son maximum pendant les mois d'hiver et son

minimum en juillet et août. Les chiffres que nous avons trouvés confirment en tous points ces théories classiques.

C'est ainsi qu'au cours des dix dernières années, le pourcentage moyen des cas observés, établi pour chaque mois, permet de dresser une courbe présentant une forte poussée maxima en novembre, les chiffres les plus bas étant observés au mois de juin. Dans l'intervalle, l'endémie se manifeste par des atteintes peu nombreuses et capricieuses.



Courbe montrant les variations de la diphtérie suivant les mois.

Il est à noter que la fréquence de la diphtérie s'observe en même temps qu'une augmentation des affections pharyngées, comme si le mauvais état du pharynx constituait une cause favorisante importante dans le développement de la maladie.

Statistiques détaillées

Ces statistiques ne portent que sur les cinq dernières années, période pour laquelle nous avons pu obtenir toutes les précisions nécessaires. Nous avons recherché depuis 1938 les différents cas de paralysies vélo-palatines, de paralysies de l'accommodation, de paralysies des membres in-

férieurs et des complications cardiaques. Voici les pourcentages trouvés pour chaque année :

	1938	1939	1940	1941	1942
Paralysies vélo-palatines %	0	5,8	6	12,1	12,5
Paralysies de l'accommodation %	0	0	3	6	5,8
Paralysies des membres inférieurs	5	0	3	6	6,6
Complications cardiaques %	9	5,8	6	12,1	11,6

Ces chiffres nous montrent que les complications nerveuses et cardiaques sont en augmentation très nette en 1941 et 1942 sur les autres années pendant lesquelles les taux obtenus sont souvent très bas.

Nous allons voir maintenant chaque type de complication séparément.

Paralysies vélo-palatines

C'est surtout ce type de complication qui est le plus fréquemment rencontré et qui a subi l'augmentation la plus forte. C'est ainsi qu'en 1938, on ne rencontre aucune paralysie vélo-palatine, alors qu'en 1942 ces mêmes paralysies sont venues dans 15 cas compliquer des angines.

Il s'agissait d'angines de moyenne gravité, graves ou même malignes quelquefois, mais ayant toujours été traitées tardivement ou d'une façon très insuffisante. Chaque fois la diphtérie s'est montrée localement très extensive. Les mausses membranes ont mis plusieurs jours à disparaître et ne l'ont fait que lentement.

Sur les 15 paralysies du voile du palais observées en 1942, 12 furent des paralysies précoces, apparues au cours du 1er ou 2^{e} septenaire, avec un maximum vers le huitième jour; les trois autres furent des paralysies tardives beaucoup moins graves et beaucoup moins importantes que les paralysies précoces.

Paralysies de l'accommodation

On en trouve :

1 cas en 1940;

2 cas en 1941;

7 cas en 1942.

Ces paralysies ont été surtout rencontrées au cours de diphtéries graves accompagnant toujours des paralysies vélo-palatines.

La gêne à la vision de près se manifeste précocement avec une certaine brusquerie quelquefois, souvent progressivement.

Les réflexes pupillaires à la lumière et à l'accommodation sont, en général, normaux; une seule fois on a pu constater une faiblesse des réflexes à l'accommodation.

La mydriase peut être observée, mais elle est rare; nous ne l'avons trouvée qu'une seule fois.

La musculature extrinsèque de l'œil s'est montrée intacte au cours des paralysies de l'accommodation observées dans le service; nous n'avons noté ni strabisme, ni diplopie, ni ptosis.

L'évolution de ces paralysies a été favorable dans tous les cas; mais bien souvent la paralysie atteint, après les yeux, les membres inférieurs.

Paralysies des membres inférieurs

On note :

En 1938	1 cas
En 1939	0 cas
En 1940	1 cas
En 1941	2 cas
En 1942	8 cas

Toutes les formes cliniques ont été constatées, depuis la forme latente avec une simple abolition des réflexes tendi-

neux jusqu'à la forme paraplégique et même la forme pseudo-tabétique.

L'évolution, malgré la sévérité de certains cas, a toujours été favorable, mais parfois très tenace, restant stationnaire pendant des semaines et présentant quelquefois des alternatives capricieuses.

Dans deux cas seulement, l'atteinte des membres inférieurs n'a été qu'une étape dans la marche extensive des paralysies, les membres supérieurs étant atteints à leur tour.

On a pu observer, dans le Service, le cas excessivement rare d'un malade atteint de polynévrites généralisées qui a présenté, au soixante-dix-huitième jour après le début de l'angine, une accentuation brutale du syndrome avec extension aux muscles du pharynx entraînant la mort en quarante-huit heures.

MM. Damade et Lavignolle dans un article du *Journal* fesseur Damade et Lavignolle dans un article du *Journal de Médecine de Bordeaux* du 15-30 mars 1943.

H. Grenet et Mézard ont mis en évidence le fait qu'au delà du cinquante-deuxième jour les paralysies généralisées régressent et se terminent par la guérison. En effet, les cas de décès après cette date (quand on connaît rigoureusement le début de la maladie) sont pratiquement inexistants. Nous n'en connaissons qu'un autre cas, celui de Fontan et Dupin, de Bordeaux, avec mort au cinquante-troisième jour malgré la sérothérapie habituelle.

Complications cardiaques

Elles sont en augmentation très nette au cours des années 1941 et 1942, ainsi que nous l'avons dit déjà.

Nous avons trouvé :

En 1938	1 cas
En 1939	1 cas

ERRATUM, page 18, 5e alinéa, 1re ligne

L'observation de ce malade a été publiée par MM. Damade et Lavignolle dans un article du *Journal de Médecine de Bordeaux* du 15-30 mars 1943.

En 1940 ..... 2 cas
En 1941 ..... 4 cas
En 1942 ..... 14 cas

L'insuffisance cardiaque globale est rarement rencontrée. Ce sont surtout les signes cardiaques isolés et en particulier les troubles du rythme qui sont fréquents :

— Bruit de galop;
— Rythme embryocardique;
— Assourdissement du premier bruit;
— Bradycardie.

Associations microbiennes

Parmi les associations microbiennes qui peuvent se rencontrer dans la diphtérie, toutes les éventualités sont possibles; il est vraisemblablement de nombreux cas d'associations indifférentes où le microbe associé ne peut revendiquer aucun rôle dans le tableau clinique.

C'est ce qui se passe dans l'association du bacille de Lœffler et du staphylocoque; cette association est de loin celle que nous avons le plus souvent rencontrée.

Après le staphylocoque, c'est le streptocoque que nous avons trouvé au deuxième rang de fréquence, et quoique beaucoup plus rarement rencontré son intérêt est indéniable. Il s'agit ici d'une association synergique à propos de laquelle cliniciens et bactériologistes se sont livrés à d'interminables discussions. Il est à noter que parmi les cas que nous avons rencontrés, le streptocoque a été trouvé aussi bien au cours de diphtéries malignes qu'au cours d'angines diphtériques communes. Le plus souvent il a été un facteur d'aggravation local, jouant son rôle dans le tableau clinique local en provoquant en particulier des adénites énormes, puis retentissant ensuite sur l'état général.

Ce streptocoque peut agir pour son propre compte, déterminant une véritable streptococcie concomittante et apportant sa contribution à la gravité du tableau clinique.

C'est ainsi que nous avons rencontré un cas d'ictère hémolytique au cours d'une diphtérie. Cet ictère a été jugulé par des injections intra-veineuses de sérum antistreptococcique de Vincent (40 cc. - 40 cc. - 20 cc.); alors que toutes les autres thérapeutiques s'étaient montrées inefficaces.

Il semble donc que dans l'association streptocoque - bacille de Lœffler, le streptocoque peut agir de différentes façons : soit pour son propre compte, soit en exaltant le pouvoir toxigène du bacille diphtérique.

Dans quelques cas le streptocoque n'a paru avoir aucune action aggravante, paraissant se comporter comme un saprophyte banal de la cavité buccale.

L'association fuso-spirillo-diphtérique a été assez rarement rencontrée jusqu'en 1942. On note, en effet, chaque année, un ou deux cas isolés, alors qu'en 1942 12 cas ont été observés.

Cette association n'entraîne aucune gravité; on remarque simplement des ulcérations tenaces survivant à la chute des fausses membranes et qui guérissent ensuite très bien dès l'institution du traitement arséno-benzolique.

Nous avons également relevé, au cours de 1942, plusieurs cas d'association d'angine diphtérique avec une monocytose et une réaction ganglionnaire plus ou moins généralisée. Cette association ne semble pas avoir une gravité particulière.

Il semble, ainsi que l'ont signalé MM. Damade et Lavignolle (Société de Médecine et de Chirurgie de Bordeaux, 20 novembre 1942), que si la réaction de Paul et Bunnel se maintient à un taux élevé, elle permet d'affirmer que l'angine à monocyte est primitive.

D'autre part, des malades atteints d'angine diphtérique peuvent présenter une formule leucocytaire avec 30 ou 40 % de monocytes. Cette poussée de monocytose est passagère, et la séro-agglutination des hématies est négative; il s'agit dans ces cas de diphtérie primitive.

Les caractères morphologiques du bacille diphtérique et leurs rapports aves les manifestations cliniques de la diphtérie

Au cours des cinq dernières années, toutes les variétés de bacilles diphtériques ont été observées, isolées ou associées, ainsi que le montre le tableau suivant :

	1938	1939	1940	1941	1942
Bacilles courts	1	3	5	1	15
Bacilles moyens	1	0	0	2	28
Bacilles longs	4	2	4	4	15
Bacilles longs et moyens	2	4	4	6	20
Bacilles courts et moyens	0	3	0	3	15
Bacilles courts, moyens et longs	3	4	4	2	6

On constate en 1942 une augmentation de la fréquence des bacilles diphtériques moyens, mais on ne peut en déduire aucun rapport entre la longueur des germes et leurs manifestations cliniques.

D'ailleurs, de nombreux travaux ont été faits sur ce sujet et ont montré « qu'il n'existe aucun lien entre le pouvoir pathogène d'un bacille et sa morphologie » (Ramon, Debré et Gilbrin).

TRAITEMENT

Si la sérothérapie constitue l'axe du traitement de la diphtérie, les doses employées sont très variables suivant les écoles, et le problème du traitement de la diphtérie maligne est loin d'être résolu.

La sérothérapie a donné des résultats évidents, mais si son efficacité n'est pas encore aussi absolue qu'on l'eût espéré dans certaines diphtéries graves, cela tient en grande partie à la rapidité de la diffusion toxique et de l'imprégnation viscérale.

Le sérum antidiphtérique, en effet, ne peut rien contre les lésions constituées; il ne déplace pas la toxine fixée sur les viscères. « Il agit, comme l'eau dans un incendie », a dit Roux; il entrave l'extension du mal, mais il ne répare pas les dégâts. Le seul moyen d'obtenir de bons résultats est la sérothérapie précoce, souvent si difficilement réalisable. Il n'est pas toujours facile, en effet, d'étiqueter de façon certaine et définitive une angine dès le premier examen; il arrive que l'évolution vienne infirmer dans un sens ou dans l'autre l'impression première.

Par ailleurs, il ne faut pas s'attendre à trouver toujours un parallélisme étroit entre l'importance des signes locaux et le degré des signes d'intoxication, ces derniers constituant, au point de vue de la conduite sérothérapique, une indication prédominante.

De ces difficultés il résulte souvent un retard dans l'application de la sérothérapie qui a une influence considérable sur l'évolution de la maladie.

L'importance de la précocité de l'injection de sérum admise par les cliniciens a été mise en évidence à la suite de constatations expérimentales précises de Debré, Ramon et Bernard, qui ont apporté leurs résultats à la Société médicale des Hôpitaux de Paris dans sa séance du 4 mars 1932.

Les expériences ont été faites chez le cobaye, d'une part avec la toxine, d'autre part avec les germes diphtériques.

On injecte à l'animal une dose de toxine qui doit amener la mort en quarante-huit heures, et l'on observe l'influence du sérum injecté avant, pendant et après l'inoculation de la toxine.

L'expérience a montré « que presque tous les cobayes qui avaient reçu une dose, même minime, de sérum ou avant, ou en même temps que l'injection de toxine, ou deux heures ou quatre heures après, ont survécu. Par contre, tous les cobayes qui, six heures, huit heures, etc..., après l'injection de poison diphtérique, avaient reçu des doses, même considérables et répétées de sérum, ont succombé; la mort est survenue rapidement lorsque le délai entre l'injection de toxine et celle de sérum a été de huit heures ou davantage, plus lentement chez les cobayes qui avaient reçu le sérum six heures seulement après la toxine. »

Des expériences analogues ont été réalisées par l'injection, non plus de toxine, mais de germes microbiens pour reproduire les modalités de l'affection en clinique. Les résultats obtenus sont superposables.

Déjà, Martin, au cours de l'épidémie de Privas, avait remarqué qu'il ne guérissait ses malades que si le sérum était appliqué dès le début, au moment de la rougeur pharyngée. Si on attendait les fausses membranes, il était trop tard.

La malignité secondaire sera souvent évitée par une thérapeutique précoce; une journée peut suffire à transformer une angine diphtérique commune en une angine secondairement maligne, ce qui a fait dire à Grenet qu'il est sage,

en période épidémique, surtout si les cas malins sont nombreux, d'appliquer la sérothérapie à toute angine suspecte.

Selon Marfan, pour avoir les meilleures chances de succès dans la diphtérie commune, il faudrait intervenir avant le troisième jour.

Dans la diphtérie maligne et dans le croup, avant le deuxième.

Pour les 19 cas de diphtéries graves et malignes constatées en 1942, nous avons pu établir le temps écoulé entre le début apparent de la maladie et la mise en œuvre de la sérothérapie.

Voici les résultats :

1° *Diphtéries traitées dès le 2e jour de la maladie :*

Diphtérie grave avec paralysie des membres inférieurs tardive	Guérison.
Diphtérie de moyenne gravité avec paralysie des membres inférieurs précoce	Guérison.
Diphtérie grave avec paralysie du voile.....	Guérison.
Diphtérie grave avec troubles cardiaques....	Guérison.
Diphtérie avec paralysie du voile.....	Guérison.

2° *Diphtéries traitées le 3e jour :*

Diphtérie maligne avec hépato-néphrite.....	Décès.
Diphtérie grave avec ictère hémolytique	Guérison.
Diphtérie avec paralysie ascendante	Guérison.
Diphtérie avec syndrome de Marfan	Décès.

3° *Diphtéries traitées le 4e jour :*

Diphtérie avec syndrome de Marfan	Guérison.
Diphtérie avec paralysie précoce du voile....	Guérison
Diphtérie laryngée	Guérison.
Diphtérie grave	Guérison.

4° *Diphtéries traitées le 5e jour :*

Diphtérie grave avec troubles cardiaques	Guérison.
Diphtérie avec paralysie pseudo-tabétique	Guérison.
Diphtérie maligne	Décès.

5° *Diphtéries traitées le 6e jour :*

Diphtérie avec collapsus cardiaque..... Guérison.

Parmi les diphtéries graves traitées à partir du 2e jour, on ne trouve aucun cas de décès, la mortalité ne commençant à apparaître que pour les diphtéries traitées à partir du 3e jour.

Il faut noter cependant le cas un peu spécial d'un malade en contact avec un de ses enfants ayant la diphtérie et qui a été traité dès les premiers symptômes, mais d'une façon insuffisante. En effet, une première injection de 10.000 u. a. est pratiquée; puis, faute de sérum, aucune sérothérapie ne lui a été faite pendant deux jours. Elle n'est reprise qu'à son arrivée à l'hôpital où on lui injecte 100.000 u. a., puis 50.000 u. a. les deux jours suivants. Malgré cette sérothérapie intensive, le malade meurt brusquement, présentant les signes de diphtérie hémorragique.

L'insuffisance thérapeutique semble, dans ce cas-là, être une raison d'aggravation malgré l'intervention précoce.

Doses

La question des doses, surtout en ce qui concerne la diphtérie maligne, a fait l'objet de longues discussions, et l'accord est loin d'être fait. Il est évident que dans les diphtéries bénignes, quelles que soient les doses de sérum, même avec des doses qui paraissent minimes, la guérison survient sans complications, mais on n'est jamais sûr qu'une diphtérie d'apparence bénigne le restera; elle peut évoluer vers la malignité, et cette éventualité, bien que relativement rare, doit être prise en considération, les doses de sérum devant permettre d'éviter cette transformation maligne de la diphtérie commune et devant permettre de juguler une diphtérie maligne déjà installée. Et c'est ici que les opinions sont très différentes suivant les auteurs.

Alors qu'avant 1909 Marfan conseillait d'injecter chez le grand enfant 8.000 à 10.000 u. a. et jusqu'à 16.000 u. a.

dans les formes graves, ces doses n'ont cessé d'augmenter depuis pour atteindre le chiffre total en plusieurs injections de 800.000 u. a. Les auteurs danois, en particulier, ont atteint ces doses énormes.

Actuellement on revient aux doses moyennes; pour le Service de sérothérapie de l'Institut Pasteur, ces doses varient entre 30.000 et 80.000 u. a. suivant la gravité des cas et l'âge du malade.

Nous verrons plus loin quelles sont les doses employées à la Clinique des maladies infectieuses de Bordeaux.

Répétition des doses

Les expériences de différents auteurs, en particulier de Ramon et Debré, ont montré :

1° Qu'il y a intérêt à injecter d'emblée une dose suffisante (ascension rapide du taux d'antitoxine) ;

2° Que l'on ne gagne rien ou presque rien à répéter les injections.

En général, on tend à répartir la dose totale sur plusieurs jours.

Après une injection forte, on se fonde sur les modifications apportées par le traitement à la symptomatologie pour établir l'opportunité des injections suivantes.

A la Clinique des maladies infectieuses de Bordeaux, la sérothérapie est appliquée dès l'entrée du malade et d'une façon intensive. C'est ainsi que la première injection de sérum varie, dans les cas graves, entre 60.000 et 100.000 u. a., ces doses étant répétées s'il y a lieu les jours suivants jusqu'à la disparition des fausses membranes pour obtenir un total de 250.000 u. a. et même 300.000 u. a.

Le sérum est administré moitié par voie intra-musculaire, moitié par voie sous-cutanée; la voie intra-veineuse, en raison des accidents qu'elle détermine souvent, n'est pas utilisée.

Les résultats d'un tel traitement sont en faveur de son efficacité; nous avons vu, en effet, que malgré l'augmentation de la morbidité diphtérique et surtout malgré l'augmentation de la gravité des cas observés la mortalité est restée au taux de 5,8 % au cours de l'année 1942.

A côté du traitement d'attaque constitué par la sérothérapie, il existe toute une série de traitements adjuvants que nous allons rapidement passer en revue.

Traitement hygiéno-diététique

Il n'est pas discutable.

Repos absolu au lit. Boissons sucrées, lait, café, etc...

L'état local ne permet aucune alimentation substantielle.

Traitement local

Il doit être mené prudemment. Il se borne, dans le Service de l'isolement, à quelques gargarismes avec des solutions antiseptiques et à enlever de temps à autre les fausses membranes qui encombrent le bucco-pharynx.

Sérothérapie antigangréneuse

Elle est employée avec bonheur dans le Service. Les résultats sont loin d'être négligeables, en particulier dans certaines angines diphtériques phlegmonneuses avec grosse réaction ganglionnaire.

Lorsque le streptocoque est en cause, c'est alors le sérum antistreptococcique de Vincent qui est employé.

Le sérum antigangréneux est donné aux doses de 40 à 60 centimètres cubes, en une ou plusieurs injections sous-cutanées.

Le sérum de Vincent est employé à des doses presque analogues, 40 à 80 centimètres cubes en injections sous-cutanées, rarement en injections intra-veineuses.

Toni-cardiaques

Ils sont souvent très utiles, et c'est surtout l'ouabaïne qui est employée, la digitaline risquant d'entraîner une bradycardie ou d'accentuer une dissociation auriculo-ventriculaire.

L'ouabaïne est donnée, par voie veineuse, à la dose de 1/4 de milligramme, plusieurs jours de suite, suivant la gravité des accidents cardiaques, ou par la bouche, à la dose de 30 à 40 gouttes par jour, de la solution à 2/100.

Vitamine C

Son emploi thérapeutique a été généralisé depuis quelques années, surtout dans les pays de langues allemandes.

A cause de la diminution de la quantité des vitamines C dans les surrénales constatée par certains auteurs (Mouriquand), dans la diphtérie maligne, à cause du syndrome hémorragique de certaines formes, à cause de certaines expérimentations démontrant l'atténuation du pouvoir toxique de la toxine diphtérique par la vitamine C, à cause tout simplement du fait qu'on a affaire à une toxi-injection grave, la vitamine C a été employée par de nombreux auteurs (G. Mouriquand et ses élèves, les auteurs allemands : Bernhardt, Bamberger et Zeil, Reye, Mommsen, etc...).

Cette substance est peu employée dans le Service, les résultats obtenus étant peu appréciables.

Strychnine

Il ne s'agit pas d'un antidote de la toxine diphtérique; le mélange *in vitro* de strychnine et de toxine ne modifie pas la toxicité de celle-ci (Dujarric de la Rivière, Tissier et Lafaille).

« L'action de la strychnine se porte essentiellement sur le système nerveux et, par son intermédiaire, sur un cer-

tain nombre d'organes. Cet alcaloïde produit une hyperexcitabilité réflexe de la moelle, du bulbe (plus particulièrement du centre respiratoire), des centres sensoriels, du système vago-sympathique (où l'action de la strychnine se manifeste tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre, suivant l'organe considéré), des zones vago-sensibles, enfin, en second plan, des centres nerveux intra-cardiaques (effet favorable sur le système de conduction). L'ensemble de cette action nerveuse (et peut-être aussi une action locale protoplasmique) produit, en outre, un effet stimulant sur l'organisme entier. » (Jeannette Walen, Paris, 1936.)

Ce sont toutes ces propriétés qui justifient l'essai de la strychnine dans la diphtérie.

Paisseau et ses élèves ont conseillé d'injecter dans les formes graves 1/2 milligramme de strychnine par kilo de poids et par jour; dans les formes malignes hypertoxiques, ces doses peuvent être dépassées jusqu'à 1 milligramme par kilo.

Si les enfants supportent facilement les doses très fortes, il semble, par contre, que les adultes soient plus sensibles; les cas d'intolérance se rencontrent plus fréquemment et pour des doses infiniment moins fortes.

A la Clinique des maladies infectieuses, la strychnine est donnée aux paralysés aux doses de 10 à 15 milligrammes par jour, par voie sous-cutanée.

On a pu observer, au cours de traitements par la strychnine, des phénomènes lipothymiques ainsi qu'une constipation opiniâtre. Dans deux cas, en particulier, les troubles constatés ont paru coïncider avec cette thérapeutique. Les malades présentaient une vagotonie forte et l'atropine a paru plus efficace.

OBSERVATIONS

Observation I

Diphtérie maligne pseudo-phlegmoneuse avec syndrome de Marfan

Mme K... (Marie-Thérèse), 20 ans, présentant depuis une dizaine de jours un état grippal constitué par de la fièvre, des frissons, des douleurs lombaires, etc..., est prise brusquement, le jeudi soir 4 décembre, d'un violent mal de gorge avec dysphagie, adénopathie, douleur sous-maxillaire à la palpation.

Le 5 décembre, l'état général s'aggrave; une grande asthénie s'installe; les adénopathies deviennent volumineuses. Un oto-rhino-laryngologiste appelé incise les deux amygdales à l'aide d'un thermo-cautère.

Le 6 décembre, l'état général s'aggrave encore; la malade entre alors dans le service de l'isolement.

A son entrée, la malade est dans un état très grave; elle présente un facies pâle et plombé. Il existe une légère dyspnée et cyanose des lèvres, un tirage et un cornage très marqué.

Pouls petit, rapide, 130. Température à 39°.

La bouche est entr'ouverte, l'haleine extrêmement fétide; la gorge est remplie de fausses membranes grisâtres avec certains points à tendance nécrotique.

Au cœur, les bruits sont normaux, assez bien frappés; T. A.: 12-5.

Le 7, sous l'influence du traitement énergique (injection de

sérum et strychnine), l'état général s'améliore, le facies se recolore, le pouls est bien frappé; T. A.: 12-7.

Les fausses membranes persistent, et devant leur aspect nécrotique on pratique des pulvérisations du fond de la gorge avec des sulfamides.

Le 9 décembre, l'amélioration continue; la gorge se nettoie presque entièrement.

Le 10, apparition de taches purpuriques sur les avant-bras et la poitrine.

La température s'élève à 38°. Le signe du lacet est négatif.

L'examen montre une rate percutable sur 3 ou 4 doigts. Au cœur, on entend une égalisation du timbre des deux bruits.

Le 11. Au point de vue local, l'amélioration est considérable; les fausses membranes ont complètement disparu.

Les taches purpuriques existent toujours, sans augmentation cependant.

Le 13. Des vomissements bilieux surviennent.

Le foie est gros. La rate est percutable. Les bruits du cœur sont assourdis avec légère tendance au bruit de galop. La T. A. est à 11-5. Le dosage d'urée donne 0 gr. 78.

Dans les urines, forte présence d'urobiline et d'urobilinogène; présence de sang.

Le 14, l'état semble stationnaire.

L'urée sanguine passe à 1 gr. 42.

Le taux de l'albumine dans les urines s'élève à 0 gr. 28.

Le 15, la malade meurt.

Cette observation nous montre le danger de l'intervention locale sur les angines diphtériques pseudo-phlegmoneuses.

L'incision des amygdales a été suivie d'une aggravation de l'état de la malade, comme s'il y avait eu une brusque résorption de toxine.

D'autre part, la malade a présenté des signes d'hépato-néphrite, et ce cas pouvant être rattaché au suivant, nous envisagerons les deux à la fois.

Observation II

Diphtérie maligne avec hépato-néphrite

Mme Albertine D..., 32 ans, est envoyée à l'hôpital le 22 janvier pour bronchite diphtérique.

Voici l'histoire de sa maladie :

La malade, qui est enceinte de 4 mois 1/2, a été prise, il y a 9 jours, d'un violent mal de gorge avec dysphonie et dysphagie intense sans température. Un ensemencement pratiqué a montré la présence de bacilles diphtériques longs, et la sérothérapie a été instituée.

L'angine diphtérique était guérie lorsque la malade fut prise d'un point de côté thoracique très violent avec température et dyspnée. Devant ce tableau alarmant, la malade a été envoyée à l'hôpital.

Le 23 au matin, on est frappé, à l'examen, par l'adynamie de la malade qui parle difficilement à voix basse et voilée.

La gorge ne présente plus de fausses membranes, mais simplement une légère rougeur sur le pourtour du voile et des piliers. Pas de paralysie vélo-palatine. L'ensemencement montrera des bacilles longs.

L'état cardiovasculaire est satisfaisant.

Les bruits du cœur sont réguliers, bien frappés.

Pouls : 90.

T. A.: Mx 14; Mn 10.

Au point de vue pulmonaire, la malade présente une énorme dyspnée.

Sa base gauche est mate, présentant tous les signes d'un épanchement pleural. Une ponction exploratrice ramène un liquide purulent dans lequel on trouve des pneumocoques. La pleurésie est rapidement jugulée en quelques jours par la sulfamidothérapie intra-pleurale.

Le 26 janvier, l'examen du liquide pleural ne montre plus que quelques rares pneumocoques en voie de lyse.

Le 27, la malade est très prostrée; la température est basse : 36° 6; l'urée sanguine s'élève à 2 gr. 60.

Le cœur est irrégulier; le deuxième bruit est claqué; le pouls est à 120.

Il n'y a ni myosis, ni convulsions, ni œdème. La respiration est rapide, mais sans rythme de Cheynes-Stokes. Légère hépatomégalie.

Dans les urines, on trouve 1 gr. 05 d'albumine et de l'urobiline en assez forte quantité.

Le 28, la prostration est toujours aussi intense.

Azotémie à 2 gr. 60.

Cylindrurie granuleuse — albuminurie (2 gr.).

Urobilinurie; — pas d'hématurie.

La malade meurt dans la soirée.

A l'autopsie, on découvre :

La trachée libre, sans fausses membranes.

Le poumon gauche entièrement atélectasié par un épanchement de la grande cavité.

Poumon droit d'aspect macroscopique normal.

Cœur de volume normal, un peu mou.

Foie un peu augmenté de volume et légèrement décoloré. Reins augmentés de volume.

Fœtus peu macéré.

L'examen histologique des organes prélevés à l'autopsie montre une néphrite épithéliale typique avec hépatite graisseuse.

Si, comme l'a dit Marfan, « au point de vue purement clinique, il n'y a qu'une angine diphtérique maligne », il n'en est pas de même en ce qui concerne les conceptions pathogéniques, qui restent multiples. Sans entrer dans le détail des diverses conceptions, les observations I et II nous permettent de résumer rapidement une de ces théories.

L'interprétation rénale de la malignité a été soutenue par Chalier et Brochier. Les auteurs lyonnais estiment, en raison des lésions anatomiques, des signes cliniques qu'ils rattachent à l'urémie, de l'azotémie enfin, que la mort dans la diphtérie maligne est très souvent d'origine rénale.

L'hyperazotémie est, en effet, souvent constatée au cours

des diphtéries malignes. Sur 7 cas de diphtéries malignes s'étant toutes terminées par la mort, nous avons trouvé 6 fois des taux supérieurs à la normale, dont 4 au-dessus de 1 gramme.

Dans un seul cas l'azotémie était de 0 gr. 15.

A ce fait, certains auteurs répondent que la production d'urée peut être d'origine rénale, mais aussi d'origine extra-rénale, le foie, excité par le processus morbide, fabriquant un excès d'urée ou bien ne pouvant plus détruire les toxines retenues par les reins.

C'est ici que nos deux observations deviennent intéressantes; il s'agit, en effet, de deux hépato-néphrites.

Dans l'observation I, l'examen histologique n'a pu être pratiqué, mais cependant les signes hépato-rénaux sont indéniables.

Dans l'observation II, les résultats histologiques sont affirmatifs; il s'agit de néphrite épithéliale typique avec hépatite graisseuse.

L'azotémie n'est donc pas toujours le signe de l'imperméabilité rénale seule; on doit aussi faire la part du foie, la lésion rénale facilitant l'augmentation des corps azotés.

Nous voyons donc que le rôle des reins est certain, l'histopathologie le démontre; l'albuminurie, la cylindrurie sont la traduction des lésions épithéliales, mais que cet élément rénal peut s'intégrer dans un tableau pluri-viscéral.

Chalier et ses collaborateurs ont voulu établir une valeur pronostique de l'azotémie, et la loi de Chalier est ainsi conçue : « Le pronostic est fatal si l'azotémie dépasse un gramme, surtout à deux examens successifs. »

Cependant, il ne s'ensuit pas que toutes les formes malignes aient comme corollaire une hyperazotémie. Il est possible, en effet, de voir des malades mourir avec une azotémie à peu près normale ou peu élevée, ainsi que nous l'avons vu précédemment.

D'autre part, une malade du Service, atteinte de diphtérie maligne, a présenté à deux examens successifs une

azotémie au-dessus d'un gramme (1 gr. 03 et 1 gr. 31), et cependant elle a guéri.

Il est évident que, le plus souvent, l'hyperazotémie est un témoin indiscutable de malignité. Cependant, dans quelques cas, cette azotémie élevée n'entraîne pas, d'une façon inéluctable, la mort. Marcel Grenet, dans sa thèse, indique que 25 % des malades présentant une azotémie supérieure à 1 gr. ont guéri. C'est également le pourcentage que nous avons trouvé pour l'année 1942, mais souvent il n'en est pas ainsi.

R. Poinso, dans son livre sur la diphtérie maligne, signale que dans tous les cas d'azotémie supérieure au gramme qu'il a pu constater, la mort s'est produite.

Observation III

Diphtérie maligne

Le jeune M..., 17 ans, manœuvre, entre à l'hôpital le 10 novembre 1942 pour une angine diphtérique. Début brusque le samedi soir 7 novembre par un violent mal à la gorge, une grande difficulté à avaler et quelques courbatures. Ce n'est que le mardi qu'il est vu par un médecin qui décide son hospitalisation.

Il entre le mardi soir 10 novembre, c'est-à-dire 3 jours après le début de la maladie dans le service de M. le Professeur Damade, et il reçoit immédiatement 50.000 unités de sérum.

Examen le 11 novembre 1942 :

Le malade est fatigué; son facies est altéré; la température est à 38° 5.

La dysphagie est toujours assez marquée, l'haleine fétide. On constate une volumineuse adénopathie sous maxillaire, plus marquée à gauche qu'à droite.

La gorge est entièrement tapissée de fausses membranes.

Le cœur est normal. Pouls : 80, régulier, bien frappé. T. A.: 12-6.

Poumons, foie et rate normaux, réflexes tendineux normaux.

Urines : albumine, 4 gr. 50; pas d'hématies ni de cylindres.

Examen du sang :

Hémoglobine : 40 %.

Globules rouges : 4.650.000.

Globules blancs : 11.120.

Poly-neutro : 62 %.

Mono : 14 %.

Eosino : 2 %.

Lymphocites : 22 %.

Il reçoit encore ce jour-là 100.000 unités de sérum.

Le 13 novembre : Etat stationnaire; injection de 30.000 u. a. de sérum.

Le 14 novembre : Les fausses membranes persistent toujours sur les amygdales et les piliers antérieurs.

Epistaxis peu abondante.

Urée sanguine : 0 gr. 54.

On refait 20.000 u. a., ce qui donne au total 200.000 u. a. de sérum.

Le 17 novembre : Les vomissements qui étaient peu importants la veille deviennent très abondants.

Cœur normal. T. A.: 11-5.

Urines : albumine, 2 gr. 55.

Le 18 novembre : Le malade est prostré; son teint est très pâle.

Le 20 novembre : Le malade est toujours très pâle et se sent très fatigué. Le reflux des liquides par le nez est considérable; la voix est nasonnée; le voile est inerte. Les vomissements continuent à se produire avec une fréquence inquiétante.

Au point de vue cardiaque : Pouls: 60, régulier. T. A.: 10-5.

Une épreuve au nitrite d'amyle est pratiquée et donne les résultats suivants :

Avant l'épreuve : 44 pulsations par minute.

Après l'épreuve : 48 pulsations.

Le foie déborde légèrement les fausses côtes.

Un traitement à la strychnine est institué.

Le 21 novembre : Etat cardio-vasculaire : Pouls: 50, régulier, bien frappé.

T. A.: 10-4; à l'auscultation, bruit de galop.

Foie hypertrophié.

A partir de ce jour, on pratique des injections d'ouabaïne par voie intra-veineuse (1/4 de milligr. par jour) et en plus 3 injections de 1/4 de mmgr. de sulfate d'atropine.

Le 22 novembre : Malade prostré, état psychique altéré.

Pouls : 50. Souffle systolique de la pointe se propageant vers l'aisselle.

Le foie est hypertrophié et le reflux hépato-jugulaire est constaté.

Urée sanguine : 2.37.

On continue le traitement par la strychnine, l'ouabaïne et l'atropine.

Le 23 novembre : Le malade meurt au cours d'un effort.

L'autopsie n'a pu être faite.

Cette observation nous montre d'abord les variations importantes que peut avoir l'albuminurie au cours d'une diphtérie maligne. Les dosages successifs donnent, en effet, des résultats très différents :

Le 11	4 gr. 50
Le 17	2 gr. 55
Le 20	0 gr. 12

L'albuminurie a été d'emblée élevée pour diminuer ensuite malgré une évolution fatale de la maladie.

Il est admis que l'albuminurie ne manque presque jamais au cours de la diphtérie maligne, et de fait, nous l'avons rencontrée dans toutes les observations, mais à des taux très variables, allant de quelques centigrammes à plusieurs grammes par litre.

Sa valeur pronostique a été et reste très discutée, et il en est de même de sa pathogénie.

En rapprochant les résultats obtenus par l'expérimentation de ce qui se passe chez l'homme, certains auteurs — et en particulier Marcelle Ladet — ont conclu à la possibilité d'une abuminurie en quelque sorte nerveuse par trouble de l'innervation vasomotrice.

Il nous a paru surtout intéressant de rapporter cette observation pour le cas d'atteinte cardiaque avec bradycardie qu'elle présente.

Pour expliquer le fléchissement cardiaque au cours de la diphtérie, de nombreuses théories ont été invoquées; seules, deux conceptions sont retenues actuellement.

La théorie nerveuse est surtout l'atteinte du tronc du vague a été défendue par de nombreux auteurs. Ramon, Debré et Urhy se sont demandé si les troubles cardiaques et la mort subite n'étaient pas liés à une névrite du vague, dont, dans un cas, ils ont donné la preuve anatomique.

La théorie myocardique est basée sur des constatations cliniques et surtout sur l'électrocardiographie.

La preuve anatomique manque souvent, mais il est possible que le tissu nodal soit imprégné par la toxine plus que lésé par elle.

Dans notre observation, l'épreuve du nitrite d'amyle peut être considérée comme nulle; d'autre part, le traitement par l'atropine n'a pas donné de résultats appréciables.

Il semble donc que l'on puisse considérer cette bradycardie comme d'origine myocardique; seule, cependant, l'électrocardiographie nous aurait permis de l'affirmer.

Observation IV

Diphtérie maligne d'emblée

M. R..., 45 ans, entre le 22 novembre 1942 dans le Service des maladies contagieuses, pour angine diphtérique.

M. R... soignait sa femme et ses deux enfants atteints de diphtérie lorsque, le 19 novembre, il a ressenti un violent mal de gorge. Le lendemain, son état ne s'est pas amélioré et il constate en plus que son cou a augmenté de volume.

Il fait appeler son médecin qui fait aussitôt une injection de 10.000 unités antitoxiques de sérum.

Le 21 novembre, ne pouvant se procurer de sérum, le médecin décide son hospitalisation.

A l'examen, le 22 novembre, le malade paraît fatigué; sa voix est légèrement nasonnée; son cou est énorme; proconsulaire.

La respiration est bruyante; la gorge est tapissée de fausses membranes gris verdâtre qui dégagent une odeur repoussante.

Le pouls est à 96, régulier; la tension artérielle est à 16-11 mesurée à l'appareil de Pachon. Température : 38° 6.

Dans les antécédents personnels, on note que le malade est un gazé de la guerre 1914-1918.

On injecte aussitôt 100.000 u. de sérum.

Le 23 novembre : L'état général est stationnaire.

Il n'y a que 0 gr. 50 d'albumine dans les urines. On refait 50.000 u. a.

L'ensemencement a montré des bacilles diphtériques moyens.

Le 24 novembre : Etat très grave. T. A.: 15-8. Un bruit de galop est constaté à l'auscultation du cœur.

Le malade crache des fausses membranes sanguinolentes, mais il en reste encore dans toute la partie gauche de l'oro-pharynx.

On refait 50.000 u. a. de sérum.

Dans la nuit, l'infirmier veilleur note une respiration difficile.

Le malade meurt le 25 novembre en crachant du sang.

L'autopsie pratiquée montre :

Abdomen : une anse intestinale est œdématiée, couleur feuille morte.

Foie : légèrement cirrhotique.

Rate : congestionnée.

Cœur : léger athérome de la valvule mitrale.

Système nerveux : dure-mère épaissie.

Cerveau : recouvert d'un liquide d'œdème épais, congestion intense, surtout marquée au niveau de la région frontale gauche.

Cette observation est un exemple de traitement insuffisant au début de la maladie.

Agir vite et fort, disent les classiques. Ici, la première injection a bien été pratiquée dès le deuxième jour de la maladie, mais la quantité de sérum injectée est nettement insuffisante (10.000 u. a.). Le malade reste ensuite sans

traitement pendant 2 jours, aussi les 200.000 u. a. de sérum injectés par la suite ne peuvent juguler la maladie.

Observation V

Diphtérie maligne avec polynévrites et syndrome malin tardif

(MM. le Professeur Damade et Lavignolle,
Journal de Médecine de Bordeaux du 15-30 mars 1943)

Le 18 février 1942, entre dans le Service des maladies contagieuses le nommé Henri Herr..., envoyé par le Service du Professeur Mauriac avec le diagnostic de diphtérie.

Il s'agit d'un homme de 49 ans, hospitalisé le 15 février pour œdèmes de carence. Depuis un an, avait maigri de 15 kilos et présentait depuis quelque temps des œdèmes mous, surtout localisés aux membres inférieurs. Une première crise avait cédé au repos; la crise actuelle l'avait amené à l'hôpital.

Dans ses antécédents personnels on note une crise de rhumatisme articulaire aigu en 1916 ayant nécessité son évacuation du front et un séjour à l'intérieur de cinq mois. Pas de séquelles endocarditiques. Quelques crises de paludisme au cours et après son service militaire en Tunisie en 1913.

Il nie toute syphilis; le B.W. est négatif.

Le 16 février, lendemain de son entrée dans le Service du Professeur Mauriac, il présente une angine avec enduit pultacé sur le pilier postérieur de l'amygdale droite. Légère adénopathie. Température à 38° 7.

Le 17 février, extension nette des lésions : fausses membranes tapissant l'amygdale droite, qui a un aspect pseudo-phlegmoneux et repousse la luette. Pas de trismus. Injection de 40.000 unités de sérum antidiphtérique. L'ensemencement pratiqué la veille révèle des bacilles diphtériques moyens et courts.

Dans la soirée, apparaît de la gêne respiratoire avec léger cornage, tirage respiratoire, assoudissement de la voix. La température est à 39° 5. Une nouvelle injection de 50.000 unités de sérum est pratiquée.

A son entrée dans le Service, le 18 février, soit quarante-huit heures après le début de l'angine, le malade est dans un état de subasphyxie : la face, très pâle, se cyanose légèrement quand le tirage sus-sternal augmente. La voix est complètement éteinte. Les fausses membranes sont épaisses, non nécrotiques, tapissant la partie droite du pharynx; un examen laryngoscopique montre les cordes vocales supérieures tapissées par un exsudat pseudo-membraneux. Le diagnostic de croup est donc certain.

Réaction ganglionnaire cervicale peu importante.

Le pouls est à 96, assez bien frappé; tension artérielle : Mx 9; Mn 6; Io 1.

Les bruits du cœur sont sourds; pas de souffle ni de galop. La pointe bat dans le 5e espace.

Submatité et râles fins aux deux bases pulmonaires. Le bord inférieur du foie déborde légèrement les fausses côtes; il est sensible à la palpation.

Sur la ligne mamelonnaire, la matité s'étend sur 12 centimètres.

Rate non percutable. Urines à 500 cc. contenant 0 gr. 10 d'albumine par litre.

Aucune anomalie à l'examen du système nerveux; pas trace de paralysie du voile.

On injecte 50.000 unités d'antitoxiques de sérum.

L'hémogramme donne : hématies, 4.800.000; globules blancs, 20.000; hémoglobine, 80 %; poly-neutro, 90 %; monocytes, 4; lymphocytes, 4.

Le 25 février, soit sept jours depuis le début de la maladie, après injection de 295.000 u. a. de sérum, l'état local s'est lentement amélioré; la respiration est presque normale; il persiste sur les amygdales un enduit peu épais, non adhérent, se dissociant facilement, ne contenant ni bacilles diphtériques ou diphtérimorphes, ni spirilles, ni bacilles fusiformes.

La pâleur et l'asthénie persistent ainsi que la congestion des bases. Il existe un bruit de galop présystolique à l'auscultation de la pointe. Tension atérielle : Mx 11; Mn 6; Io 1,5.

Les urines sont sans albumine. Un dosage de l'urée sanguine donne 0 gr. 12. La température est progressivement revenue à la normale.

Le 13 mars, crise polyurique. Les râles pulmonaires disparaissent; le bruit de galop n'est plus perceptible. Tension artérielle : Mx 15; Mn 7; Io 4. L'asthénie est moindre. La voix est toujours un peu assourdie.

Le taux des protides sanguins est profondément modifié, puisque l'on trouve 50 grammes d'albumine totale : 12 gr. 50 de sérine et 37 gr. 50 de globuline, avec un rapport sérine-globuline de 0,33.

Le 14 mars, 28 jours après le début de l'angine, le malade se plaint d'y voir mal en lisant son journal, de s'engouer facilement, ce qui entraîne le rejet d'un peu de liquide par le nez.

L'examen montre que la pupille droite est plus dilatée que la gauche. Les réflexes pupillaires sont faibles à l'accommodation, normaux à la lumière. Il existe une parésie du voile avec déviation de la luette vers la droite. La voix reste sourde, bitonale. L'examen du larynx montre une parésie de la corde vocale gauche.

On commence les injections de strychnine (3 mmgr. par jour).

Le 18 mars, à son lever, le sujet devient brusquement syncopal. La crise cesse rapidement, mais se renouvellera le lendemain lors d'une prise de sang.

Aucune anomalie cardio-vasculaire. Tension artérielle : Mx 15; Mn 7; Io 5.

Le réflexe oculo-cardiaque passe de 80 avant compression à 64 après.

Suppression de la strychnine. Injection de 1 mmgr. 5 de sulfate d'atropine en 3 piqûres.

Hémogramme : globules rouges, 3.020.000; globules blancs, 6.400; hémoglobine, 60 %; poly-neutro, 80; poly-éosino, 2; mono, 12; lympho, 6.

Sérine : 19 gr.; globuline : 41 gr. Rapport sérine-globuline : 0,48.

Le 19 mars, la force musculaire des membres inférieurs diminue. La marche est difficile; le sujet talonne. Atrophie musculaire déjà apparente aux cuisses et aux mollets.

Réflexes rotuliens et achilléens gauches abolis. Réflexe achilléen droit faible.

La lecture est plus facile; le réflexe à l'accommodation est presque normal; l'anisocorie a disparu. On note un léger nystagmus, surtout à droite.

Traitement par la vitamine B 1 et des extraits hépatiques.

On reprend les injections de strychnine à faibles doses.

Les paralysies semblent régresser légèrement pendant les semaines suivantes.

Le 13 avril, persistance d'une paralysie du voile du côté droit.

La motilité des deux cordes vocales est limitée.

Le 15 avril, un examen électrique des muscles et des nerfs des membres inférieurs décèle une hypo-excitabilité faradique bilatérale, mais prédominant à gauche.

Une hypo-excitabilité galvanique prédominant à gauche où l'on trouve sur plusieurs groupes neuro-musculaires une réaction de dégénérescence.

Vers la fin d'avril apparaît une diminution de la force musculaire des membres supérieurs atteignant surtout le groupe des fléchisseurs; les réflexes tendineux sont abolis.

On continue la strychnothérapie; on injecte de l'anatoxine à dose croissante.

L'état général est médiocre; l'anémie augmente.

Le 4 mai, aggravation brutale du syndrome paralytique; asthénie extrême; déglutition presque impossible. Impotence des membres inférieurs et des membres supérieurs.

Polypnie avec matité de la base gauche et souffle rude.

Pouls à 120 régulier; bruits du cœur très ronds. Tension artérielle : Mx 10; Mn 6; Io 2. Température à 39°.

Malgré la strychnine et des injections intra-veineuses d'ouabaïne, les crises de dyspnée deviennent très violentes et le malade meurt le 6 mai, au soixante-dix-huitième jour après le début de l'angine.

Autopsie (vingt-quatre heures après le décès).

Aucune lésion macroscopique appréciable du cerveau, ni de la moelle.

Poumons congestionnés; épanchement pleural à droite. Le cœur est mou; poids : 250 gr. Les reins sont un peu congestion-

nés. Foie un peu pâle; poids : 1.850 gr. Rate augmentée de volume; poids : 130 gr.

Examen histo-pathologique :

En résumé, l'étude histo-pathologique a montré : des lésions cellulaires importantes dans la protubérance et les grandes cellules du cervelet; des lésions très discrètes dans l'écorce cérébrale. Le bulbe ne montre aucune anomalie appréciable. La moelle cervicale et lombaire est normale. Vaso-dilatation et œdème de la moelle dorsale, sans lésions cellulaires.

Le pneumogastrique droit, le sciatique et le médian montrent des lésions considérables atteignant les gaines de myéline comme les cylindres-axes.

Polysclérose moyenne hépato-splénique avec stéatose hépatique. Sclérose rénale légère avec glomérulite et néphrite épithéliale.

Cette observation originale pose différents problèmes qui ont été examinés par MM. le Professeur Damade et Lavignolle dans la suite de leur article que nous reproduisons *in extenso :*

En 1933, Grenet, dans la thèse de son élève Mézard, décrivait avec beaucoup de soin le syndrome malin tardif de la diphtérie, qu'il appelait le syndrome du cinquantième jour. « Les accidents qui peuvent se produire tardivement entre le quarantième et le cinquantième jour sont différents du syndrome secondaire malin. Ils sont presque toujours associés à des paralysies généralisées, mais leur évolution est indépendante de l'évolution des paralysies.

» La période dangereuse de la diphtérie peut s'étendre jusqu'au cinquantième ou cinquante-deuxième jour; passé cette date, la guérison est assurée. »

Notre observation montre qu'il peut y avoir des exceptions à cette dernière affirmation, puisque les accidents qui devaient entraîner la mort du malade débutèrent soixante-dix-huit jours après le début de l'angine. Nous serions tentés de baser le pro-

nostic de ces paralysies généralisées moins sur une date que sur l'évolution de la paralysie du vago-spinal. Tant que le voile du palais ou le larynx ne présente pas de régression des symptômes paralytiques, le pronostic doit être réservé.

En opposition avec les paralysies précoces dont le pronostic est souvent grave, les paralysies débutant après la troisième semaine inspirent moins d'inquiétudes. Ici encore, notre observation ne confirme pas cette classique quiétude.

La précocité du traitement (vingt-quatre heures après le début de l'angine) et son intensité, 300.000 u. a., dont 90.000 dans les quarante-huit premières heures, si elles ont permis de guérir les accidents locaux et d'éviter une trachéotomie, ont été sans influence sur l'apparition et la gravité du syndrome paralytique. C'est là une constatation banale, mais dont l'explication comporte encore bien des inconnues.

Pourquoi apparaissent tardivement des paralysies alors que le sérum des malades correctement traités contient des doses d'antitoxine très supérieures à la dose de 1/10 d'unité antitoxique suffisante pour assurer l'immunité ? Ehrlich avait émis l'hypothèse d'une « toxone » qu'on ne put jamais isoler et qui serait responsable des paralysies; Ed. Rist faisait appel à une endotoxine, mais la toxicité des lysats de bacilles de Lœffler s'est toujours montrée nulle. Les travaux de Ramon permettent d'affirmer que la toxine diphtérique est unique. Etudiant les paralysies diphtériques expérimentales, en utilisant une toxine légèrement formolée, Ramon, Debré et Uhry ont reproduit chez le cobaye toute la gamme des accidents paralytiques observés chez l'homme. « Chez l'animal, comme chez l'homme, après une période d'inoculation toujours relativement longue, mais qui se montre plus brève dans les cas sévères que dans les cas bénins, apparaît une paralysie des muscles de la région qui a été le siège initial du mal; ensuite la paralysie se généralise en se fixant sur certains groupes bien définis chez l'homme et en diffusant aux quatre membres chez le cobaye. »

La toxine sécrétée abondamment dans les zones recouvertes de fausses membranes imprègne immédiatement le groupe neuro-

musculaire du voile du palais. On trouve dans ce phénomène l'explication de paralysies précoces et même de paralysies tardives. Le complexe neuro-musculaire peut avoir été seulement « mordancé » au début et la paralysie ne se constituer que lentement.

Dans notre observation d'angine et de croup une paralysie des cordes vocales accompagne la staphyloplégie.

Mais des cas de paralysie du voile et de l'accommodation ont été observés lors de diphtéries vulvaires, cutanées, etc...

Une expérience dramatique et bien involontaire a été pratiquée chez 120 enfants du Texas vaccinés contre la diphtérie en 1919 avec un mélange toxine-antitoxine mal proportionné. Les injections furent faites dans la région deltoïdienne; 10 enfants moururent; 96 présentèrent des paralysies qui débutèrent du seizième au vingtième jour et toujours dans le même ordre : muscles ciliaires, voile du palais, muscles respiratoires, etc... L'imprégnation toxinique locale des terminaisons nerveuses n'est donc pas un facteur suffisant pour expliquer l'affinité spéciale de certains groupes neuro-musculaires pour la toxine diphtérique. Uhry, reprenant les travaux de Bourguignon sur la localisation des poisons et des infections sur le système neuro-musculaire de l'homme, suivant leur chronaxie, semble confirmer chez le cobaye, le lapin, le chien, l'affinité de tels ou tels groupes neuro-musculaires pour la toxine diphtérique d'après les variations de leur chronaxie.

Dans son remarquable travail, Eck consacre une étude très fouillée à l'antitoxine au cours de l'intoxication diphtérique. Il a établi chez 22 malades atteints de paralysie la courbe de la teneur du sérum en antitoxine pendant plusieurs semaines. Il conclut que, sur une courbe d'antitoxine chez un diphtérique, il faut considérer :

1° Le taux des antitoxines avant tout sérum. C'est le taux des antitoxines prenant naissance dans l'organisme sous l'influence de l'antigène « toxine diphtérique ». Cet antigène peut représenter la toxine sécrétée par les bacilles de Lœffler conditionnant la maladie actuelle si le délai s'étendant entre la contamination et la prise de sang est suffisant : au moins quarante-huit heures.

Ces antitoxines « actives » peuvent être le résultat de contamination antérieure trop faible pour déterminer des symptômes cliniques; leur taux ne dépasse pas, dans les conditions les plus favorables, 1/10 d'unité antixotique.

2° Le clocher des antitoxines passives, introduites dans l'organisme par des injections de sérum; leur taux peut varier entre 5 et 30 unités antitoxiques.

3° Le taux résiduel des antitoxines trois semaines après les injections de sérum. Il s'agit d'antitoxines actives produites par l'organisme des malades.

Par l'étude de ces courbes peut-on prévoir l'apparition des paralysies diphtériques et leur pronostic ?

Le seul fait d'avoir vu mourir des diphtériques avec des taux considérables d'anti-toxines dans le sérum (30 u. a.) dans un cas de Debré, 15 dans un cas de l'auteur, 5 dans deux autres cas, suffit à montrer que la valeur pronostique du maximum antitoxique est sans importance.

Si, dans les soixante-douze premières heures d'une diphtérie non traitée, l'on observe un taux inférieur à 1/50 d'u. a. au cours d'une angine sérieuse, il faut craindre l'apparition de paralysies tardives extensives.

La persistance après le vingt et unième jour d'un taux important d'antitoxine (plus d'une unité U. A.) fait prévoir qu'il n'y aura pas de paralysie ou bien qu'elle restera limitée.

Ces conclusions confirment celles de Ramon, Debré et Bernard, celle de M. Zagdoum Valentin.

Malheureusement, le dosage de la valeur antitoxique du sérum nécessite des laboratoires dont l'outillage est très supérieur à celui de nos laboratoires hospitaliers.

*
**

Les lésions anatomo-pathologiques des paralysies diphtériques ont donné lieu à de très nombreux travaux dont les conclusions sont contradictoires. Pour Vulpian, Sharkey et plus récemment Guillain, Guy Laroche, Grigaut, la toxine se fixerait sur les cellules bulbo-protubérantielles, et sur celles des cornes antérieures.

Pour Pitres et Vaillard, Déjerine, Chalier et Nové-Josserand, la toxine se fixerait sur les nerfs périphériques avec intégrité des cellules neuronales. Raymond mettait tout le monde d'accord en parlant d'altérations des cellules et des nerfs; il s'agirait d'une cellulo-névrite, d'une neuronite antérieure (Grasset).

Les recherches récentes, tant sur les paralysies expérimentales que sur les observations cliniques, confirment les recherches initiales de l'Ecole bordelaise, dues à Pitres et Vaillard. Il s'agit de lésions de polynévrites typiques et non de lésions centrales. Debré et Lhermite, Uhry, dans sa thèse, concluent à l'origine périphérique indiscutable des lésions observées. Notons enfin que les recherches de Reilly et de ses collaborateurs montrent la sensibilité du système neuro-végétatif aux diverses toxines.

Dans notre observation, les constatations histo-pathologiques mettent en lumière les lésions très importantes des nerfs périphériques et surtout du pneumogastrique qui s'opposent à l'intégrité des cellules des noyaux bulbaires et des cornes antérieures. Nos microphotographies illustrent non seulement de profondes altérations des gaines de myélite, mais des lésions cylindraxiles non moins accusées allant jusqu'à la segmentation.

Il est possible qu'à la période aiguë il puisse y avoir paralysie sans lésions objectives décelables par nos moyens actuels d'investigation, et que l'imprégnation toxique des cellules et des fibres nerveuses ne se traduise au début par aucune modification de structure, qu'il y ait paralysie sans lésion par simple intoxication des centres ou conducteurs nerveux.

Mais les travaux récents et nos propres constatations nous font conclure que la seule dégénérescence des conducteurs est observée dans les paralysies ayant quelque durée, alors que les cellules neuronales sont intactes. Il ne s'agit donc pas de poliomyélite intérieure, de cellulo-névrite, mais bien de polynévrite.

***

Notre observation pose le problème thérapeutique si souvent discuté : la sérothérapie a-t-elle un rôle préventif dans l'appa-

rition des paralysies diphtériques ? Une fois déclarées, peut-elle aider à leur guérison ?

Le traitement de notre malade a été précoce et suffisant : moins de quarante-huit heures après le début de son angine, il avait reçu 90.000 u. a.; en une semaine, il devait absorber 300.000 u. a. sous la forme de 600 cm3 de sérum.

Sans doute s'agissait-il d'un sujet nettement taré, en état de misère physiologique. Son angine d'aspect banal, nullement malin, s'étendit immédiatement au larynx. Sans doute son état de carence avait-il fragilisé ses nerfs. Il n'en reste pas moins qu'une sérothérapie intensive et précoce n'évita pas l'apparition, au bout de vingt-huit jours, d'un syndrome paralytique progressivement extensif, s'accompagnant de lésions des nerfs très accusées.

Nous n'hésitons pas à affirmer qu'il s'agit là d'un cas exceptionnel, le seul que, depuis six ans, nous ayons observé, dans le service ou en ville, sur plusieurs centaines de diphtéries.

L'action préventive du sérum dans les paralysies expérimentales a été bien étudiée par Uhry, qui conclut « qu'à partir de la dixième heure de sérothérapie, quelque importante et répétée qu'elle soit, n'empêche pas l'apparition ultériure de paralysies ». Ces constatations montrent avec quelle précocité se fait la fixation de la toxine sur le système nerveux.

S'appuyant sur une statistique de 459 cas, Eck conclut que 95 % des angines malignes sont suivies de paralysie, quelle que soit la date de la première injection de sérum. Dans la pratique, il est exceptionnel que vingt-quatre heures ne se soient pas écoulées entre le début de l'angine et celui de la sérothérapie. Or, nous avons vu que dix heures semblent le dernier délai pour prévenir les paralysies expérimentales.

Si avec Eck nous étudions les paralysies faisant suite aux angines graves et bénignes, nous voyons que les cas traités dès le premier jour n'ont pas donné de paralysies; ceux traités le troisième jour donnent 10 %; ceux traités le cinquième jour, 22 %; ceux le sixième jour, 32 %.

Le simple bon sens indique que plus rapidement sera tarie la source de toxine, moins longtemps les groupes neuro-musculaires

baigneront dans ladite toxine, et moins les altérations nerveuses seront sévères. La boutade d'un maître bordelais reste toujours vraie : « Une barrique de sérum ne remplace pas un jour de retard. »

Une fois la paralysie diphtérique déclarée, faut-il reprendre la sérothérapie ?

Comby, Lereboullet, Carrière répondent par l'affirmative; Grenet, Darré, Debré sont d'un avis opposé. « Pour ma part, écrit Grenet, lorsque j'ai pratiqué la sérothérapie, je n'ai pas eu l'impression de hâter la guérison, et dans les cas très graves je n'ai pas empêché la mort par syncope. » Nous partageons tout à fait cette opinion, et, sauf les cas de paralysies survenant chez des diphtériques non traités ou insuffisamment traités, nous ne reprenons pas les injections de sérum lors d'un syndrome paralytique. Dans les paralysies expérimentales, l'évolution n'est en rien modifiée par la sérothérapie (Uhry).

Le taux des antitoxines, parfois très élevé, toujours suffisant dans le sérum du malade, n'empêche pas l'apparition des paralysies. Comme c'est l'habitude, notre malade n'était plus porteur de germes quinze jours après le début de son angine. L'on ne peut donc invoquer la production renouvelée de toxine, que l'état des humeurs aurait d'ailleurs neutralisée. Enfin, les accidents sériques, si fréquents au cours des injections, ne paraissent pas sans influence défavorable sur l'évolution de certaines paralysies. Nous sommes frappés par la vagotonie marquée de plusieurs de nos cas de paralysies étendues avec un réflexe oculo-cardiaque accentué. Les injections d'atropine nous ont paru souvent efficaces. Or, les travaux de Tinel et Santenoise insistent sur le déséquilibre neuro-végétatif dans le sens de la vagotonie qui accompagne les accidents sériques.

Le seul motif qui pourrait inciter à injecter du sérum dans les paralysies diphtériques serait la libération possible de la toxine fixée sur les éléments nerveux, but que la sérothérapie curative massive du tétanos semble obtenir. Nous ferons remarquer que l'imprégnation toxique du système neuro-musculaire dans le tétanos est toute récente lors de la mise en œuvre de la

sérothérapie. Dans la diphtérie, le sérum employé à hautes doses au cours de l'angine n'a pu déplacer la toxine, puisque les paralysies apparaîtront quinze ou vingt jours après. Il paraît donc inutile de renouveler l'essai.

Nous avons, chez notre malade et chez quelques autres, utilisé les injections d'anatoxine dans le but d'exalter le pouvoir antitoxique actif de leurs humeurs. Comme à Lereboullet, les résultats nous ont toujours paru nuls.

La strychnothérapie intensive, conseillée par Paisseau, a été étudiée par Walen, qui, dans les angines graves, conseille des doses de 5 centigrammes *pro die*, par piqûres fractionnées. Ces doses doivent être continuées pendant plusieurs semaines ! Il nous paraît dangereux, chez des sujets dont les émonctoires sont toujours atteints, d'employer des doses aussi élevées.

Plus par habitude que par conviction raisonnée, nous donnons à nos paralysés au maximum 10 à 15 milligrammes de strychnine par jour par voie sous-cutanée. En plus d'une constipation opiniâtre, il nous a semblé dans deux cas que des phénomènes lipothymiques avaient coïncidé avec cette thérapeutique : la vagotonie était forte, et l'atropine nous a paru plus efficace.

En somme, le traitement curatif du syndrome paralytique proprement dit nous paraît illusoire dans la diphtérie; nous ne sommes guère plus avancés qu'au lendemain des découvertes de Roux et de Behring, à l'aurore de la sérothérapie.

CONCLUSIONS

I. — L'étude de la diphtérie au cours des dix dernières années, dans le service de l'isolement de l'hôpital Pellegrin, actuellement *Clinique des maladies infectieuses*, montre deux périodes bien distinctes :

1° De 1933 à 1939 : période pendant laquelle les cas de diphtérie ont été peu nombreux;

2° De 1940 à 1943 : période caractérisée par une augmentation de la diphtérie, surtout au cours de 1942; le nombre des malades atteints de diphtérie ayant près de quadruplé cette année-là par rapport à celui des années précédentes.

II. — L'augmentation de la morbidité diphtérique en 1942 s'accompagne d'une augmentation parallèle de la malignité et d'une recrudescence des paralysies et des complications cardiaques.

III. — Malgré l'augmentation de la malignité au cours de l'année 1942, le taux de la mortalité est resté faible, aux environs de 6 %, ce qui plaide assurément en faveur du traitement sérothérapique employé.

IV. — Les doses de sérum antidiphtérique employées à la Clinique des maladies infectieuses varient entre 50.000 et 300.000 unités antitoxiques.

Dans les angines diphtériques malignes on pratique d'emblée une injection de 100.000 u. a. de sérum. Selon l'évolution de la maladie, cette dose est soit renouvelée les jours

suivants, soit diminuée progressivement jusqu'à ce que la gorge soit détergée.

A cette sérothérapie antidiphtérique vient s'ajouter dans certain cas la sérothérapie antistreptococcique et antigangréneuse.

La précocité de l'injection de sérum est à la base de l'action thérapeutique.

V. — Les autres constatations statistiques que nous avons faites coïncident avec les notions épidémiologiques classiques.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
PIERRE MAURIAC.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
R. DAMADE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER.
Bordeaux, le 26 mai 1943.
L'Inspecteur général de l'Enseignement supérieur,
Recteur de l'Académie,
ANDRÉ LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

CHALIER, LEVRAT, FROMENT et ROMAN-MOUNIER. — Considérations sur les diphtéries malignes mortelles. Valeur des lésions rénales et de l'azotémie, *Annales de Médecine*, novembre 1932.

ECK. — Les paralysies diphtériques. Etudes chimiques et biologiques; déductions thérapeutiques. Thèse, Paris, 1936.

GRENET (H.). — La diphtérie maligne, *Conférences de médecine infantile*, 2e série (Vigot, édit.).

GRENET (M.). — Contribution à l'étude du rein et des fonctions rénales au cours de la diphtérie. Thèse, Paris, 1934.

LADET (Marcelle). — Le syndrome malin, étude clinique, anatomique et pathogénique; rôle du système nerveux végétatif. Thèse, Paris, 1937.

MARFAN. — *Leçons cliniques sur la diphtérie.*

MÉZARD (J.). — La diphtérie maligne tardive; le syndrome du 50e jour. Thèse, Paris, 1933.

POINSO (R.). — *La diphtérie maligne*, 1935 (Masson, édit.).

RAMON, DEBRÉ et UHRY. — Sur les paralysies diphtériques, *Presse médicale*, 19 décembre 1934.

SAVY. — *Tratié de thérapeutique clinique*, 1940 (Masson, édit.).

TINEL. — Les polynévrites, *Nouveau Traité de Médecine*, XXI, p. 335.

UHRY. — Les paralysies diphtériques. Etudes expérimentales anatomo-pathologiques et pathogéniques. Thèse, Paris, 1933.

WALLEN (Jeannette). — Strychnine et strychnothérapie intensive. Thèse, Paris, 1936.

BORDEAUX
IMPRIMERIE R. SAMIE
21-23, rue Teulère
—
1943

31.0193